(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 829 873**

(51) Int. CI.:

A61K 9/16 (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.09.2015 PCT/EP2015/072420**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **07.04.2016 WO16050768**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.09.2015 E 15778237 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.10.2020 EP 3200771**

(54) Título: **Excipiente de compresión directa a base de lactosa, celulosa y almidón**

(30) Prioridad:

30.09.2014 EP 14187045

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.06.2021

(73) Titular/es:

MOLKEREI MEGGLE WASSERBURG GMBH & CO. KG (100.0%)
Megglestr. 6-12
83512 Wasserburg, DE

(72) Inventor/es:

SCHWARZ, EUGEN y
FICHTNER, VERA

(74) Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Excipiente de compresión directa a base de lactosa, celulosa y almidón

La presente invención se refiere a composiciones, particularmente aglomerados, que comprenden al menos un componente de lactosa, al menos un componente de celulosa y al menos un componente de almidón, a su preparación y a su uso, particularmente como excipiente directo para la formación de comprimidos.

Los comprimidos se definen desde una perspectiva tecnológica como formas farmacéuticas sólidas de dosis única, que se producen comprimiendo polvos y granulados en diversas formas. La composición de los comprimidos puede ser extremadamente diversa y debe desarrollarse individualmente para cada agente activo, cada uso previsto y cada tecnología de fabricación.

Las formulaciones típicas de comprimidos contienen, además del componente farmacéuticamente activo, los denominados excipientes para comprimidos, tales como cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa en polvo y difosfato de calcio), alcoholes de azúcar (por ejemplo, manitol, sorbitol, xilitol y malitol), disgregantes (por ejemplo, croscarmelosa, PVPP reticulado, almidón y carboximetilcelulosa de sodio), lubricantes (por ejemplo, ácido esteárico, estearato de magnesio), deslizantes (por ejemplo, dióxido de silicio (Aerosil®)) o mezclas de los mismos. Los excipientes para la formación de comprimidos son aditivos que hacen posible la fabricación práctica de comprimidos y tienen una influencia esencial en la procesabilidad de la formulación del comprimido y en las propiedades del comprimido acabado. Los excipientes para la formación de comprimidos se seleccionan en función de los requisitos farmacocinéticos y del agente activo respectivo.

Habitualmente, los agentes farmacéuticamente activos junto con los respectivos excipientes de formación de comprimidos se fabrican en un granulado con la ayuda de un disolvente (por ejemplo, mediante granulación húmeda). Posteriormente, el granulado obtenido se prensa para formar un comprimido. Sin embargo, la forma más sencilla y económica de fabricar comprimidos es la formación directa de comprimidos, es decir, formación de comprimidos sin granulación previa del o los componentes activos y excipientes para la formación de comprimidos. Las formulaciones de comprimidos que son adecuadas para la formación directa de comprimidos deben tener una capacidad de deformación plástica suficiente y buenas propiedades de fluidez y no deben presentar tendencias a la separación. Debido a estos complejos requisitos, hasta ahora, la formación directa de comprimidos se ha realizado en raras ocasiones (K. Bauer, "Pharmazeutische Technologie", 1993, editor Georg Thieme, Stuttgart).

Además de la rentabilidad, una ventaja adicional de la formación directa de comprimidos es que no es necesaria la granulación del componente farmacéuticamente activo y, por tanto, los componentes sensibles a los disolventes pueden procesarse fácilmente para formar comprimidos.

Por consiguiente, existe una gran demanda de excipientes para la formación de comprimidos que pueden simplemente mezclarse con el agente farmacéuticamente activo y, opcionalmente, con otros excipientes para la formación de comprimidos y posteriormente comprimirse directamente (excipiente para la formación directa de comprimidos). El perfil de propiedades de las formulaciones de comprimidos directamente comprimibles descritas anteriormente en la mayoría de los casos no se consigue simplemente mezclando (físicamente) los componentes individuales disponibles comercialmente de una formulación de comprimido. Por lo tanto, a menudo se utilizan granulados mixtos que comprenden diferentes excipientes para la formación de comprimidos.

Dichos granulados mixtos son adecuados para la producción convencional de comprimidos y otras formas de dosificación, pero también puede ser ventajosos como excipientes para formación directa de comprimidos.

El documento US 6.770.368 describe un granulado que consiste en almidón y lactosa utilizado como excipientes para la formación directa de comprimidos. El granulado se prepara secando por pulverización una solución o suspensión de ambos componentes.

El documento US 4.693.750 describe un excipiente para la formación directa de comprimidos, que consiste esencialmente en lactosa y celulosa. Para este fin, el polvo de celulosa y la lactosa se mezclan en agua caliente y posteriormente se secan por pulverización.

El documento EP 0 948 321 desvela la producción de una preparación de lactosa/etilcelulosa, en la que ambos componentes se dispersan en agua por medio de un agitador y posteriormente se secan por pulverización.

El documento US 6.770.368 se refiere a gránulos que consisten en lactosa y almidón. Como realización particularmente preferida, se describe un granulado que contiene 85 % en peso de α-lactosa monohidrato y 15 % en peso de almidón de maíz nativo. Este último producto está disponible comercialmente con el nombre comercial StarLac® (Meggle Group, Wasserburg). El granulado se utiliza para la fabricación de comprimidos por compresión directa y se caracteriza particularmente por su perfil de disgregación rápida. Sin embargo, la dureza del comprimido logrado con el producto StarLac® podría mejorarse.

Los gránulos hechos de α-lactosa monohidrato (75 % en peso) y una celulosa microcristalina (25 % en peso) están disponibles comercialmente con el nombre comercial MicroceLac® 100 (Meggle Group, Wasserburg). El granulado se utiliza principalmente para la fabricación de comprimidos por compresión directa (CD) y es adecuado para proporcionar una dureza mejorada, que se puede producir en los comprimidos producidos así. Aunque MicroceLac® proporciona una excelente dureza al comprimido, se deben mejorar los tiempos de disgregación.

El documento WO 2011/074961 trata sobre composiciones de excipientes coprocesadasque comprenden gránulos, comprendiendo dichos gránulos al menos una carga-aglutinante y al menos un lubricante que han sido sometidos a granulación juntos, estando dichos gránulos recubiertos con lactosa. Se descubrió que se puede aumentar la fluidez sin sacrificar la disgregación. Se dice que el excipiente desarrollado ha superado el recubrimiento final obligatorio de los excipientes con lubricantes que complica la fabricación de comprimidos y la pérdida de compactabilidad.

Existía una necesidad duradera de excipientes para la formación directa de comprimidos que exhibieran una buena fluidez al mismo tiempo que tuvieran un alto rendimiento de dureza y tiempos de disgregación rápidos. Este rendimiento se requiere para unos diversos comprimidos que contienen fármacos, por ejemplo, para analgésicos.

Por tanto, en un aspecto, la presente invención proporciona una composición que comprende al menos un componente de lactosa, al menos un componente de celulosa y al menos un componente de almidón, de acuerdo con la reivindicación 1.

La lactosa pertenece al grupo de los disacáridos y consiste en dos moléculas β-D-galactosa y α/β-D-glucosa, que están unidas por un enlace glucosídico β-1,4. De acuerdo con la invención, el componente de lactosa es lactosa anhidra o una lactosa monohidrato. Se prefiere la lactosa monohidrato, ya que es menos higroscópica en comparación con la lactosa anhidra y, por tanto, es más adecuada en composiciones que contienen componentes farmacéuticamente activos sensibles al agua.

La celulosa es un polisacárido compuesto por una gran cantidad de moléculas de β-D-glucosa, que están unidas por un enlace 1,4-β-glucosídico. Los grupos hidroxilo presentes en el polisacárido pueden modificarse químicamente de diversas formas. Los grupos hidroxilo de la celulosa pueden, independientemente el uno del otro, estar al menos parcialmente alquilados, hidroxialquilados, sulfonatados, nitrados, carboxialquilados o/y xantogenados en determinadas condiciones de reacción. Las celulosas modificadas obtenidas se definen como "*derivados de la celulosa*", cuyo perfil de propiedades, por ejemplo, con respecto a la solubilidad en agua y la compatibilidad de la sustancia activa, se puede adaptar a las aplicaciones respectivas. De acuerdo con la invención, el componente de celulosa puede seleccionarse de entre celulosas, tales como celulosa microcristalina (MCC) y celulosa en polvo y derivados de celulosa, tales como hipromelosa (hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxietilcelulosa (HEC), carboximetilcelulosa (CMC), carboxietilcelulosa (CEC), etilcelulosa (EC), ftalato de hipromelosa y sales de las mismas. En realizaciones preferidas, el componente de celulosa es una celulosa microcristalina (MCC), que tiene, preferentemente, un peso molecular de 20.000 a 50.000 Da, más preferentemente de 32.000 a 39.000 Da.

El almidón es un carbohidrato que consiste en una gran cantidad de unidades de glucosa unidas por enlaces glicosídicos. El polisacárido está contenido en grandes cantidades en, por ejemplo, patatas, maíz dulce (maíz) y arroz, y puede derivarse de ellos. Los almidones modificados (derivados del almidón) se han modificado químicamente para permitir que el almidón funcione correctamente en las condiciones que se encuentran con frecuencia durante el procesamiento o el almacenamiento, tal como calor elevado, cizallamiento elevado, pH bajo, etc. Los almidones modificados tienen, por ejemplo, un código E de acuerdo con el sistema de numeración internacional para aditivos alimentarios (INS (EG) 1400-1405, 1410, 1412-1414, 1420, 1422, 1440, 1442, 1443, 1450, 1451).

De acuerdo con la invención, el componente de almidón es almidón nativo, tal como almidón de maíz (maíz).

La composición de acuerdo con la invención comprende, preferentemente. el componente lactosa en una cantidad de 55-90 % en peso, más preferentemente 60-90 % en peso, más preferentemente 65-85 % en peso, más preferentemente 65-75 % en peso e incluso más preferentemente 68-72 % en peso o 72-75 % en peso, en función de la masa total de la composición. El componente de lactosa está presente, preferentemente, en una cantidad de 68-72 % en peso en función de la masa total de la composición.

El componente de celulosa está presente, preferentemente, en una cantidad de 5-30 % en peso, más preferentemente 10-30 % en peso, más preferentemente 15-25 % en peso e incluso más preferentemente 19-22 % en peso o 15-19 % en peso, en función de la masa total de la composición. El componente de celulosa está presente, preferentemente, en una cantidad de 19-22 % en peso en función de la masa total de la composición.

El componente de almidón puede estar comprendido en la composición en una cantidad de 5-25 % en peso, preferentemente 5-20 % en peso, más preferentemente 8-13 % en peso e incluso más preferentemente 8-12 % en peso u 11-13 % en peso, en función de la masa total de la composición. El componente de almidón puede estar comprendido en la composición en una cantidad de, preferentemente, 8-12 % en peso en función de la masa total de

la composición.

De acuerdo con la presente invención, la adición de un lubricante sorprendentemente no es necesaria para auxiliar en el proceso de formación de comprimidos. Por tanto, en una realización preferida, la presente composición está sustancialmente libre de lubricante.

En una realización preferida, la composición de la invención consiste en al menos un componente de lactosa, al menos un componente de celulosa y al menos un componente de almidón. Más preferentemente, la composición consiste en lactosa monohidrato, celulosa microcristalina y almidón nativo, tal como almidón de maíz (maíz).

Las composiciones de la invención tienen, preferentemente, una cantidad total de agua inferior al 9 % en peso, preferentemente 0,001-8 % en peso, más preferentemente 0,001-7 % en peso, más preferentemente 0,001-6,5 % en peso e incluso más preferentemente 0,001-5,5 % en peso, en función de la cantidad total de la composición. La expresión "*cantidad total de agua*" significa la suma de agua en complejo molecularmente (agua cristalina) más agua libre.

En una realización preferida de la invención, la cantidad total de agua libre es inferior al 8 % en peso, preferentemente 0,001-5 % en peso y más preferentemente 0,001-3 % en peso, en función de la cantidad total de la composición, cuya cantidad está determinada por la pérdida de peso de la composición a una temperatura de entre 80 ºC y 130 ºC.

La composición se presenta, preferentemente, en forma de aglomerados, tales como gránulos, esferas, copos o pellas, más preferentemente gránulos. Los aglomerados de la presente invención tienen, particularmente, una morfología esférica o una morfología esferoidal. Los aglomerados pueden tener un tamaño medio de partícula d_{50} de 5-500 µm, preferentemente 50-250 µm. La composición, y particularmente el aglomerado de la presente invención, es sustancialmente homogénea, es decir, una mezcla sustancialmente homogénea de los componentes de la composición. "Mezcla homogénea" u "homogénea" como se usa en el presente documento significa que la composición de los componentes es esencialmente constante en todo el aglomerado, es decir, los aglomerados de la invención no exhiben ningún dominio enriquecido por uno de los componentes, por ejemplo, un recubrimiento de un determinado componente.

Durante el proceso de formación de comprimidos, la composición de la invención se puede mezclar con al menos un componente farmacéuticamente activo y, opcionalmente, con otros excipientes. Por tanto, en un aspecto, la presente invención proporciona una composición que comprende además al menos un componente farmacéuticamente activo y, opcionalmente, otros excipientes. Los componentes farmacéuticamente activos adecuados están particularmente presentes en forma sólida y pueden ser paracetamol, ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, ketoprofeno, sales de diclofenaco.

En otro aspecto, la composición, preferentemente el aglomerado, está libre de un componente farmacéuticamente activo.

Otros excipientes pueden ser deslizantes, tales como talco; cargas, tales como dióxido de titanio y difosfato de calcio; aglutinantes, tales como glucosa, almidón, gelatina, PVP; agentes antiestáticos, tal como óxido de aluminio; tensioactivos, tales como saponinas; humectantes, tales como glicerol o PEG; emolientes, tales como dióxido de silicio; y lubricantes, tales como estearato de magnesio. Más preferentemente, los excipientes se seleccionan del grupo que consiste en deslizantes, cargas, aglutinantes, agentes antiestáticos, tensioactivos y humectantes como se ha descrito anteriormente.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un método para fabricar una composición como se ha descrito anteriormente. El método de la invención comprende las etapas de

(i) proporcionar una solución o suspensión que comprende al menos un componente de lactosa, al menos un componente de celulosa y/o al menos un componente de almidón en un medio líquido y
(ii) pulverizar la solución o suspensión obtenida en la etapa (i) en un ambiente a una temperatura elevada, opcionalmente a presión reducida, eliminando de este modo el medio líquido al menos parcialmente.

En la etapa (i), el al menos un componente de lactosa, el al menos un componente de celulosa y el al menos un componente de almidón se resuelven, preferentemente al menos parcialmente, en un medio líquido, tal como agua, o un disolvente orgánico, tal como etanol, ácido acético y acetona y mezclas de los mismos.

La solución o suspensión obtenida en la etapa (i) tiene, preferentemente, una cantidad total de componente de lactosa, componente de celulosa y/o componente de almidón en el intervalo de entre el 5 y el 60 % en peso, más preferentemente 30-50 % en peso, en función de la cantidad total de solución o suspensión.

La solución o suspensión obtenida está configurada de manera que pueda ser bombeada a través de boquillas de pulverización que tengan un diámetro de 1,0 a 3,0 µm a una presión de 0,05-10 MPa (0,5-100 bares) y a una

temperatura de 20 ºC a una velocidad de 10-3.000 kg/h.

En la etapa (ii), la solución o suspensión obtenida en la etapa (i) se pulveriza en un ambiente a una temperatura aumentada de, preferentemente, 30-300 ºC, incluso más preferentemente DE 50-250 ºC. La presión en el ambiente puede reducirse a aproximadamente 0-0,1 MPa (0-1,0 bares), preferentemente 0,0003-0,04 MPa (0,003-0,4 bares). El aparato de pulverización está configurado de modo que en la etapa (ii), el medio líquido se elimina al menos parcialmente. La solución o suspensión se pulveriza, preferentemente, a través de boquillas, en particular, boquillas de una o dos sustancias. En una realización preferida, la solución o suspensión se presiona a través de una boquilla de una sustancia a una presión de 1-10 MPa (10-100 bares), más preferentemente, 3-6 MPa (30-60 bares) o presionado a través de una boquilla de dos sustancias a una presión de 0,05-0,5 MPa (0,5-5 bares), más preferentemente 0,15-0,35 MPa (1,5-3,5 bares).

En una realización preferida, el método de acuerdo con la invención se lleva a cabo en un secador por pulverización, que se conoce en el campo (por ejemplo, tipo secador por pulverización alta).

En otra realización, la etapa (ii) puede realizarse en presencia de partículas de al menos uno de los componentes de celulosa, componente de almidón o componente de lactosa, por ejemplo, en un granulador de lecho fluido.

En una realización preferida, sin embargo, se realiza un proceso en secador por pulverización, ya que este proceso es muy rentable y los productos obtenidos de este modo dan como resultado las propiedades deseadas como se ha descrito anteriormente.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un producto obtenido mediante el proceso descrito anteriormente.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere al uso de una composición como se ha descrito anteriormente como excipiente en la preparación de formas de dosificación oral, particularmente como excipiente para formación de comprimidos, más particularmente como excipiente para formación directa de comprimidos. Por tanto, en un aspecto adicional, la presente invención también proporciona una forma de dosificación oral que comprende una composición como se ha descrito anteriormente y al menos un componente farmacéuticamente activo y, opcionalmente, excipientes adicionales como se ha descrito anteriormente. La forma de dosificación oral de la invención puede configurarse para liberación inmediata o para liberación sostenida, particularmente para liberación inmediata. La forma de dosificación oral de la invención puede estar en forma de un comprimido, una cápsula, un sobre, un granulado, preferentemente en forma de un comprimido.

La composición de la invención también se puede usar en cosmética, aplicaciones de limpieza o aplicaciones de ingeniería.

Se ha descubierto que el uso de la composición de acuerdo con la invención como excipiente de formación (directa) de comprimidos en formulaciones estándar de comprimidos da como resultado una mejora significativa de la dureza y resistencia a la abrasión del comprimido en comparación con comprimidos en los que los componentes de la composición de acuerdo con la invención se han formulado como componentes individuales, es decir, en una mezcla física. Simultáneamente, los tiempos de disgregación no se han visto afectados negativamente en vista del aumento de dureza de las formas de dosificación comprimidas directamente. La invención se ilustra adicionalmente en las siguientes figuras y ejemplos.

Figuras

Figura 1: Dureza del comprimido frente a la presión de compactación: composición de la invención, MicroceLac y StarLac

Figura 2: Tiempo de disgregación frente a la dureza del comprimido: composición de la invención, MicroceLac y StarLac

Figura 3: Tiempo de disgregación frente a la presión de compactación: composición de la invención y mezclas físicas

Figura 4: Dureza frente a la presión de compactación en comprimidos que contienen paracetamol: composición de la invención, MicroceLac y StarLac

Figura 5: Friabilidad frente a presión de compactación en comprimidos que contienen paracetamol: composición de la invención, MicroceLac y StarLac

Figura 6: Tiempo de disgregación frente a dureza del comprimido en comprimidos que contienen paracetamol: composición de la invención, MicroceLac y StarLac

Figura 7: Liberación de paracetamol frente al tiempo: composición de la invención, MicroceLac y StarLac

Figura 8: Imagen SEM de aglomerados de la invención

Figura 9A + B: Imagen SEM de aglomerados de acuerdo con Ejemplo 5

Figura 9C: Imagen SEM de una mezcla física de acuerdo con el Ejemplo 5

Figura 10: Resistencia a la tracción frente a presión de compactación a diferentes tiempos de mezcla

Figura 11: Dureza frente a fuerza de compactación para la composición 9 y PM9

Ejemplos

Métodos

Los tiempos de liberación se determinan utilizando el aparato II (Erweka, Alemania DT 808 LH). Las pruebas se realizan en 1.000 ml 0,01 HCl, tampón fosfato 0,05 M (pH 6,8) [producido de acuerdo con la Convención de la Farmacopea de Estados Unidos (USP)] o tampón acetato (pH 4,5) [USP] a una velocidad de rotación de 50 rpm. La medición cuantitativa de la sustancia activa liberada se realiza mediante espectroscopia UV.

Los comprimidos se prensaron en un aparato Korsch EK 0 utilizando punzones de 7 mm (redondos), 8 mm (redondos) y 11 mm (redondos), proporcionando comprimidos que tienen un peso de comprimido de 150 mg, 240 mg o 500 mg, respectivamente.

La friabilidad se probó de acuerdo con el método de la Farmacopea Europea en un probador de friabilidad Erweka.

La dureza de los comprimidos se probó con un medidor de dureza de comprimidos Erweka TBH 425.

Ejemplo 1 Comprimidos de la invención

La composición 1 de acuerdo con la invención se fabricó mediante secado por pulverización de una suspensión/solución acuosa (contenido de sólidos: 40 % en peso) que contiene lactosa monohidrato, celulosa microcristalina y almidón de maíz nativo (véase la Tabla 1) en un aparato de secado por pulverización en las siguientes condiciones: evaporación de agua 1.500 kg/h, temperatura del aire de entrada 165 ºC y presión de dispersión de 4 MPa (40 bares) con boquillas e un componente. Los agregados obtenidos de la invención se mezclaron con estearato de magnesio y los comprimidos (8 mm, redondo, 240 mg) se prensaron en un aparato Korsch EK 0. La composición de los comprimidos se indica en la Tabla 1.

Para comparación, se prepararon comprimidos a partir de MicroceLac® y StarLac® usando estearato de magnesio como lubricante adicional de la misma manera que se ha descrito anteriormente.

La dureza del comprimido se determinó en relación con la respectiva presión de compactación utilizada durante la preparación del comprimido. A partir de la Figura 1, se puede observar claramente que la dureza del comprimido de la composición de la invención es comparable a la dureza del comprimido de MicroceLac®. Se sabe que MicroceLac® proporciona una excelente compactabilidad y dureza. Por otro lado, los comprimidos se sometieron a una prueba de disgregación. La Figura 2 muestra los resultados del tiempo de disgregación frente a la dureza del comprimido. Puede verse que a pesar de la alta dureza de los comprimidos de la invención (> 175 N), el tiempo de disgregación es todavía inferior a 200 segundos y, por tanto, comparable al de los comprimidos StarLac. StarLac® se conoce como excipiente para tiempos cortos de disgregación de comprimidos. De los resultados anteriores, puede verse que los comprimidos de la presente invención combinan sinérgicamente las características deseables de StarLac® y MicroceLac®, lo que da como resultado comprimidos que tienen una dureza ideal en excelentes tiempos de disgregación cortos.

Tabla 1: Composición de comprimidos de acuerdo con el Ejemplo 1

comprimido	Composición 1	MicroceLac 1	StarLac 1
Composición de la invención [% en peso]: 70 % de lactosa monohidrato, 20 % de celulosa microcristalina, 10 % de almidón de maíz nativo	99,5	-	-
MicroceLac® 100 [% en peso]: 75 % de α-lactosa monohidrato 25 % de celulosa microcristalina	-	99,5	-

comprimido	Composición 1	MicroceLac 1	StarLac 1
StarLac® [% en peso]: 85 % de α-lactosa monohidrato 15 % de almidón de maíz nativo	-	-	99,5
estearato de magnesio	0,5	0,5	0,5

Se prepararon otras composiciones (composiciones 2-4) en las condiciones descritas anteriormente. Los comprimidos se prensaron de la misma manera que se ha descrito anteriormente. Las composiciones y los resultados de las pruebas de los comprimidos se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2: Composiciones 2-3

		Composición 2	Composición 3
80 % de lactosa monohidrato 12,5 % de celulosa microcristalina 7,5 % de almidón de maíz nativo [% en peso]		99,5	-
60 % de lactosa monohidrato 25,5 % de celulosa microcristalina 12,5 % de almidón de maíz nativo [% en peso]		-	99,5
estearato de magnesio [% en peso]		0,5	0,5
Dureza del comprimido [N] a la fuerza de compactación	6 kN	70	170
	9 kN	93	249
	13 kN	122	311
tiempo(s) de disgregación a la fuerza de compactación	6 kN	26	48
	9 kN	22	178
	13 kN	15	315

Todos los comprimidos que se muestran en la Tabla 2 tienen buena dureza en tiempos de disgregación aceptables.

La Figura 8 muestra una imagen SEM representativa de un aglomerado de las composiciones de acuerdo con la invención. También de la imagen SEM de aglomerados completos y rotos se puede deducir que los aglomerados representan una mezcla homogénea.

Ejemplo 2 Mezclas físicas

Para comparar los comprimidos de acuerdo con la invención con los comprimidos producidos a partir de mezclas físicas, comprimidos (7 mm, redondos, 150 mg) se prensaron en un aparato Korsch EK0. Las mezclas físicas se mezclaron homogéneamente en un mezclador turbula, Willy A. Bachofen Maschinenfabrik, Muttenz, Suiza, antes de la formación de comprimidos. En la Tabla 3, se muestra la composición de los comprimidos.

Tabla 3: Comparación de la composición de la invención y las mezclas físicas

	Composición 5	Composición 6	PM 5	PM 6
composición de la invención: 70 % de lactosa monohidrato 20 % de celulosa microcristalina 10 % de almidón de maíz nativo [% en peso]	99,5	96,5	-	-
lactosa monohidrato [% en peso]	-	-	69,65	67,55
celulosa microcristalina [% en peso]	-	-	19,9	19,3
almidón de maíz nativo [% en peso]	-	-	9,95	9,65
estearato de magnesio [% en peso]	0,5	0,5	0,5	0,5
croscarmelosa de sodio [% en peso]	-	3	-	3

Se determinaron los tiempos de disgregación en agua a 37 ºC de los comprimidos obtenidos. Los datos se ilustran en la figura 3. La Figura 3 muestra que los comprimidos de la presente invención (composiciones 5 y 6) en cada caso tienen un tiempo de disgregación significativamente reducido en comparación con los comprimidos preparados

a partir de la mezcla física (PM).

Ejemplo 3 Comprimidos que contienen fármaco

Se prepararon comprimidos que contenían paracetamol (11 mm, redondos, 500 mg) en un Korsch EK 0. La composición de los comprimidos se indica en la Tabla 4.

Tabla 4: Composición de comprimidos que contienen fármaco

	Composición 7	MicroceLac 7	StarLac 7
composición de la invención: 70 % de lactosa monohidrato 20 % de celulosa microcristalina 10 % de almidón de maíz nativo [% en peso]	88	-	-
StarLac® [% en peso]	-	-	88
MicroceLac® [% en peso]	-	88	-
estearato de magnesio [% en peso]	1	1	1
Aerosil [% en peso]	1	1	1
paracetamol [% en peso]	10	10	10

Los resultados del Ejemplo 1 también se aplican a los comprimidos de la invención que contienen un principio activo, tal como paracetamol. Tal como se puede observar en las Figuras 4-7, la dureza del comprimido y la friabilidad de los comprimidos de acuerdo con la invención son comparables a las del comprimido MicroceLac (que se sabe que tiene excelentes características de dureza y friabilidad) (Figuras 4 y 5). Por otro lado, sin embargo, el tiempo de disgregación de los comprimidos de acuerdo con la invención es comparable a la velocidad de disgregación del comprimido StarLac (que se sabe que tiene excelentes características de disgregación) (Figura 6). La liberación de paracetamol a lo largo del tiempo se indica en la Figura 7. El gráfico muestra el tiempo de liberación más rápido para los comprimidos de la invención (composición 7) en comparación con los comprimidos de referencia (MicroceLac 7 y StarLac 7). Este perfil de liberación hace que las composiciones de la invención sean ideales para aplicaciones de liberación inmediata.

Ejemplo 4 Comprimidos con mayores cantidades de agente activo

Se prepararon comprimidos (11 mm, redondos, 500 mg) que contenían paracetamol (30%) como componente farmacéuticamente activo en un aparato Korsch EK0. La composición de los comprimidos se indica en la Tabla 5.

Tabla 5: Comprimidos que contienen 30 % de paracetamol

		Composición 8	MicroceLac 8	StarLac 8
composición de la invención: 70 % de lactosa monohidrato 20 % de celulosa microcristalina 10 % de almidón de maíz nativo [% en peso]		68,5	-	-
StarLac® [% en peso]		-	-	68,5
MicroceLac® [% en peso]		-	68,5	-
estearato de magnesio		1	1	1
Aerosil [% en peso]		0,5	0,5	0,5
paracetamol [% en peso]		30	30	30
dureza del comprimido (N) a la fuerza de compactación [kN]	7 kN	52	51	-
	13 kN	90	104	-
	19 kN	115	133	-
Friabilidad (%) a la fuerza de compactación [kN]	7 kN	2,5	1,8	-
	13 kN	0,5	0,2	-
	19 kN	5,4	2,4	-
tiempo de disgregación [min] a la fuerza de compactación [kN]	7 kN	0:44	2:04	-
	13 kN	0:44	25:32	-
	19 kN	1:25	>60	-

Mientras que los comprimidos StarLac 8 tienen una friabilidad alta y, por lo tanto, inaceptable a cualquier fuerza de compactación, los resultados de la Tabla 5 muestran claramente que los comprimidos de acuerdo la invención tiene una dureza aceptable (> 90 N), una friabilidad aceptable (<1 %) y tiempos de disgregación cortos aceptables (<1 min) a una fuerza de compactación de 13 kN. Los comprimidos que contienen MicroceLac (MicroceLac 8) tienen una dureza aceptable (104 N). Sin embargo, estos comprimidos proporcionan tiempos de disgregación prolongados e inaceptables (> 25 min).

Ejemplo 5 Observaciones morfológicas

Para investigar las propiedades morfológicas, los aglomerados de acuerdo con la invención estaban compuestos por 70 % de lactosa monohidrato, 20 % de celulosa microcristalina y 10 % de almidón de maíz nativo. El aglomerado de acuerdo con la invención se fabricó mediante secado por pulverización de una suspensión/solución acuosa (contenido de sólidos 40 % en peso) en un aparato de secado por pulverización en las siguientes condiciones: evaporación de agua 1.500 kg/h, temperatura del aire de entrada 165 ºC y presión de dispersión de 4 MPa (40 bares) con boquillas de un componente (composición 9). Para comparación, una mezcla física hecha de 70 % de lactosa monohidrato secada por pulverización, 20 % de celulosa microcristalina y 10 % de almidón de maíz nativo se combinó en una mezcladora turbula, Willy A. Bachofen Maschinenfabrik, Muttenz, Suiza (PM9). Las micrografías SEM del aglomerado de acuerdo con la invención (Figura 9A y B) y la mezcla física (Figura 9C) se ilustran en las Figuras. En el aglomerado de acuerdo con la invención, todos los compuestos juntos forman esféricos homogéneos y no pueden separarse mediante procesos físicos. Por lo tanto, la concentración predeterminada de los componentes de la composición se puede asegurar en cualquier momento durante la administración. En la mezcla física, los componentes lactosa, celulosa y almidón se separan unos de otros (Figura 9C). Debido a los diferentes tamaños y características de los compuestos, podría ocurrir una segregación al menos parcial de los componentes, lo que hace imposible liberar varias porciones con la misma composición.

Ejemplo 6

En una etapa adicional, se añadió 0,5 % en peso de estearato de magnesio a la composición 9 y se preparó la mezcla física PM9 en el Ejemplo 5. La composición 9 y PM9, respectivamente, se mezclaron con estearato de magnesio a diferentes tiempos de mezclado (0,5, 2,0 y 5,0 minutos). A partir del compuesto 9 que contiene estearato de magnesio y la mezcla física PM9 que contiene estearato de magnesio, los comprimidos se prensaron en un aparato Korsch EK0 (8 mm, redondos, 240 mg). Los comprimidos se compactaron a diferentes presiones de compactación. En la figura 10, la resistencia a la tracción se muestra sobre la presión de compactación. Los datos muestran que los aglomerados de acuerdo con la invención (composición 9) son mucho menos sensibles al procedimiento de mezclado que la mezcla física.

En la figura 11, la dureza del comprimido se muestra sobre la fuerza de compactación. Los resultados evidencian que la capacidad de compresión de los comprimidos que contienen la composición 9 mejora con respecto a los comprimidos que contienen una mezcla física.

También se describen los siguientes artículos:

1. Composición que comprende al menos un componente de lactosa, al menos un componente de celulosa y al menos un componente de almidón.

2. Composición de acuerdo con el artículo 1, en el componente de lactosa se selecciona de entre lactosa anhidra y lactosa monohidrato.

3. Composición de acuerdo con el artículo 1 o 2, en la que el componente de celulosa se selecciona de entre celulosa, tal como celulosa microcristalina (MCC) y celulosa en polvo; y derivados de celulosa, tal como hipromelosa (hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxietilcelulosa (HEC), carboximetilcelulosa (CMC), carboxietilcelulosa (CEC), etilcelulosa (EC), hipromeloseftalato y sales de los mismos.

4. Composición de acuerdo con cualquiera de los artículos 1-3, en la que el componente de almidón se selecciona de entre almidón, tal como almidón nativo, almidón pregelatinizado y derivados de almidón, particularmente almidón nativo.

5. Composición de acuerdo con cualquiera de los artículos 1-4, en el que el componente lactosa está presente en una cantidad del 55-90 % en peso, más preferentemente 60-90 % en peso, más preferentemente 65-85 % en peso, más preferentemente 65-75 % en peso e incluso más preferentemente 68-72 % en peso o 72-75 % en peso, en función de la masa total de la composición.

6. Composición de acuerdo con cualquiera de los artículos 1-5, en la que el componente celulosa está presente en una cantidad de 5-30 % en peso, preferentemente 10-30 % en peso, más preferentemente 15-25 % en peso e incluso más preferentemente 19-22 % en peso o 15-19 % en peso, en función de la masa total de la composición.

7. Composición de acuerdo con cualquiera de los artículos 1-6, en la que el componente almidón está presente en una cantidad del 5-25 % en peso, preferentemente 5-20 % en peso, más preferentemente 8-13 % en peso e, incluso más preferentemente, 8-12 % en peso u 11-13 % en peso, en función de la masa total de la composición.

8. Composición de acuerdo con cualquiera de los artículos 1-7, en la que la composición consiste en al menos un componente de lactosa, al menos un componente de celulosa y al menos un componente de almidón.

9. Composición de acuerdo con cualquiera de los artículos 1-8, en la que la composición consiste en lactosa monohidrato, celulosa microcristalina y almidón nativo.

10. Composición de acuerdo con cualquiera de los artículos 1-9, en la que la composición está sustancialmente libre de un lubricante.

11. Composición de acuerdo con cualquiera de los artículos 1-10 que tiene una cantidad total de agua inferior al 9 % en peso, preferentemente 0,001-8 % en peso, más preferentemente 0,001-7 % en peso, más preferentemente 0,001-6,5 % en peso e incluso más preferentemente 0,001-5,5 % en peso, en función de la cantidad total de la composición.

12. Composición de acuerdo con cualquiera de los artículos 1-11 que tiene una cantidad total de agua libre inferior al 8 % en peso, preferentemente 0,001-5 % en peso, más preferentemente 0,001-3 % en peso, en función de la cantidad total de la composición.

13. Composición de acuerdo con cualquiera de los artículos 1-12, en la que la composición está en forma de aglomerados, tales como gránulos, que tienen, particularmente, un tamaño de partícula medio d_{50} de 5-500 µm, preferentemente 50-250 µm.

14. Composición de acuerdo con el artículo 13, en la que el aglomerado representa una mezcla homogénea de los componentes de la composición.

15. Composición de acuerdo con cualquiera de los artículos 13 o 14, en la que el aglomerado tiene una morfología esférica o una morfología esferoidal.

16. Composición de acuerdo con cualquiera de los artículos 1-15 que comprende además al menos un componente farmacéuticamente activo y, opcionalmente, otros excipientes.

17. Composición de acuerdo con el artículo 16, en la que los excipientes se seleccionan del grupo que consiste en deslizantes, cargas, aglutinantes, agentes antiestáticos, tensioactivos, humectantes y lubricantes.

18. Método para fabricar una composición de acuerdo con cualquiera de los artículos 1-17 que comprende las etapas de

(i) proporcionar una solución o suspensión que comprende al menos un componente de lactosa, al menos un componente de celulosa y/o al menos un componente de almidón en un medio líquido y
(ii) pulverizar la solución o suspensión obtenida en la etapa (i) en un ambiente a una temperatura elevada, opcionalmente a presión reducida, eliminando de este modo el medio líquido al menos parcialmente.

19. Método de acuerdo con el artículo 18, en el que el medio líquido se selecciona de entre agua, disolventes orgánicos, tales como etanol, ácido acético y acetona y mezclas de los mismos.

20. Método de acuerdo con cualquiera de los artículos 18 o 19, en el que la cantidad total de componente de lactosa, componente de celulosa y/o componente de almidón está en el intervalo de entre el 5 y el 60 % en peso, preferentemente 30-50 % en peso, en función de la cantidad total de la solución o suspensión.

21. Método de acuerdo con cualquiera de los artículos 18-20, en el que la temperatura en la etapa (ii) está en el intervalo de 30 -300 ºC, preferentemente aproximadamente 50-250 °C.

22. Método de acuerdo con cualquiera de los artículos 18-21, en el que la pulverización en la etapa (ii) se realiza a través de boquillas, particularmente boquillas de una sustancia o de dos sustancias.

23. Método de acuerdo con cualquiera de los artículos 18-22, en el que la presión en la etapa (ii) está en el intervalo de 0 a 0,1 MPa (0 a 1,0 bar), preferentemente de 0 a 0,05 MPa (0 a 0,5 bar), más preferentemente de 0,0003-0,04 MPa (0,003-0,4 bares).

24. Método de acuerdo con cualquiera de los artículos 18-23 que se realiza en un secador por pulverización.

25. Método de acuerdo con cualquiera de los artículos 18-24, en el que la etapa (ii) se lleva a cabo en presencia de

partículas de al menos uno del componente de celulosa, el componente de almidón o el componente de lactosa.

26. Método de acuerdo con el artículo 25 que se realiza en un granulador de lecho fluido.

27. Uso de una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-17 como excipiente en la preparación de formas de dosificación oral, particularmente como excipiente para formación de comprimidos, más particularmente como excipiente para formación directa de comprimidos.

28. Uso de la composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-17 en cosmética, aplicaciones de limpieza o ingeniería.

29. Una forma de dosificación oral, que comprende una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-17, al menos un componente farmacéuticamente activo y, opcionalmente, excipientes adicionales.

30. Forma de dosificación oral de acuerdo con la reivindicación 29 para liberación inmediata.

31. Forma de dosificación oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 29 o 30, que es un comprimido, una cápsula, un sobre o un granulado.

REIVINDICACIONES

1. Aglomerado que consiste en al menos un componente de lactosa, al menos un componente de celulosa, al menos un componente de almidón y una cantidad total de agua inferior al 9 % en peso, en función de la cantidad total del aglomerado.
en el que el componente de lactosa se selecciona de entre lactosa anhidra y lactosa monohidrato y está presente en una cantidad de 55-90 % en peso en función de la masa total del aglomerado,
en el que el componente de almidón se selecciona de almidón nativo y está presente en una cantidad de 5-25 % en peso en función de la masa total del aglomerado,
y en el que el componente de celulosa está presente en una cantidad de 5-30 % en peso en función de la masa total del aglomerado.

2. Aglomerado de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el componente de celulosa se selecciona de entre celulosa, tal como celulosa microcristalina (MCC) y celulosa en polvo; y derivados de celulosa, tal como hipromelosa (hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxietilcelulosa (HEC), carboximetilcelulosa (CMC), carboxietilcelulosa (CEC), etilcelulosa (EC), hipromelosaftalato y sales de los mismos.

3. Aglomerado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, que tiene una cantidad total de agua de 0,001-8 % en peso, más preferentemente 0,001-7 % en peso, más preferentemente 0,001-6,5 % en peso e incluso más preferentemente 0,001-5,5 % en peso, en función de la cantidad total del aglomerado.

4. Aglomerado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el aglomerado está en forma de gránulos, que tienen, particularmente, un tamaño de partícula medio d_{50} de 5-500 µm, preferentemente 50-250 µm.

5. Aglomerado de acuerdo con la reivindicación 4, que forma una mezcla homogénea de todos los componentes.

6. Método para fabricar un aglomerado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 que comprende las etapas de

(i) proporcionar una solución o suspensión que consiste en al menos un componente de lactosa, al menos un componente de celulosa y al menos un componente de almidón en un medio líquido y
(ii) pulverizar la solución o suspensión obtenida en la etapa (i) en un ambiente a una temperatura aumentada de 30-300 ºC, opcionalmente a presión reducida de 0-0,1 MPa (0-1,0 bar), eliminando de este modo el medio líquido al menos parcialmente.

7. Método de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el medio líquido se selecciona de entre agua, disolventes orgánicos, tales como etanol, ácido acético y acetona y mezclas de los mismos.

8. Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6-7, que se realiza en un secador por pulverización.

9. Uso de un aglomerado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 como excipiente en la preparación de formas de dosificación oral, particularmente como excipiente para formación de comprimidos, más particularmente como excipiente para formación directa de comprimidos.

10. Forma de dosificación oral que comprende un aglomerado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, al menos un componente farmacéuticamente activo y, opcionalmente, excipientes adicionales.

Figura 1

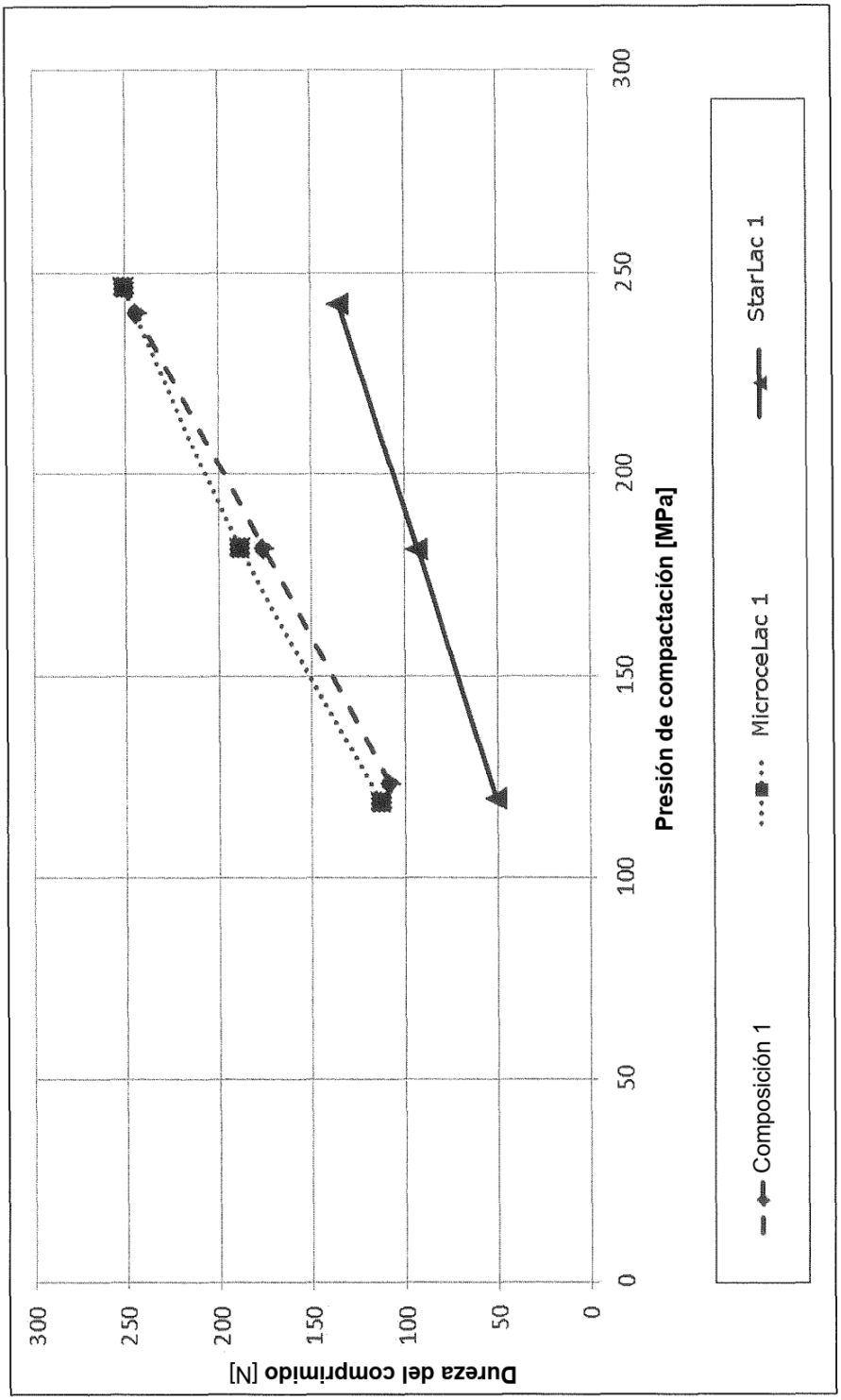

Dureza del comprimido [N]
300
250
200
150
100
50
0
0
50
100
150
200
250
300
Presión de compactación [MPa]
Composición 1
MicroceLac 1
StarLac 1

Figura 2

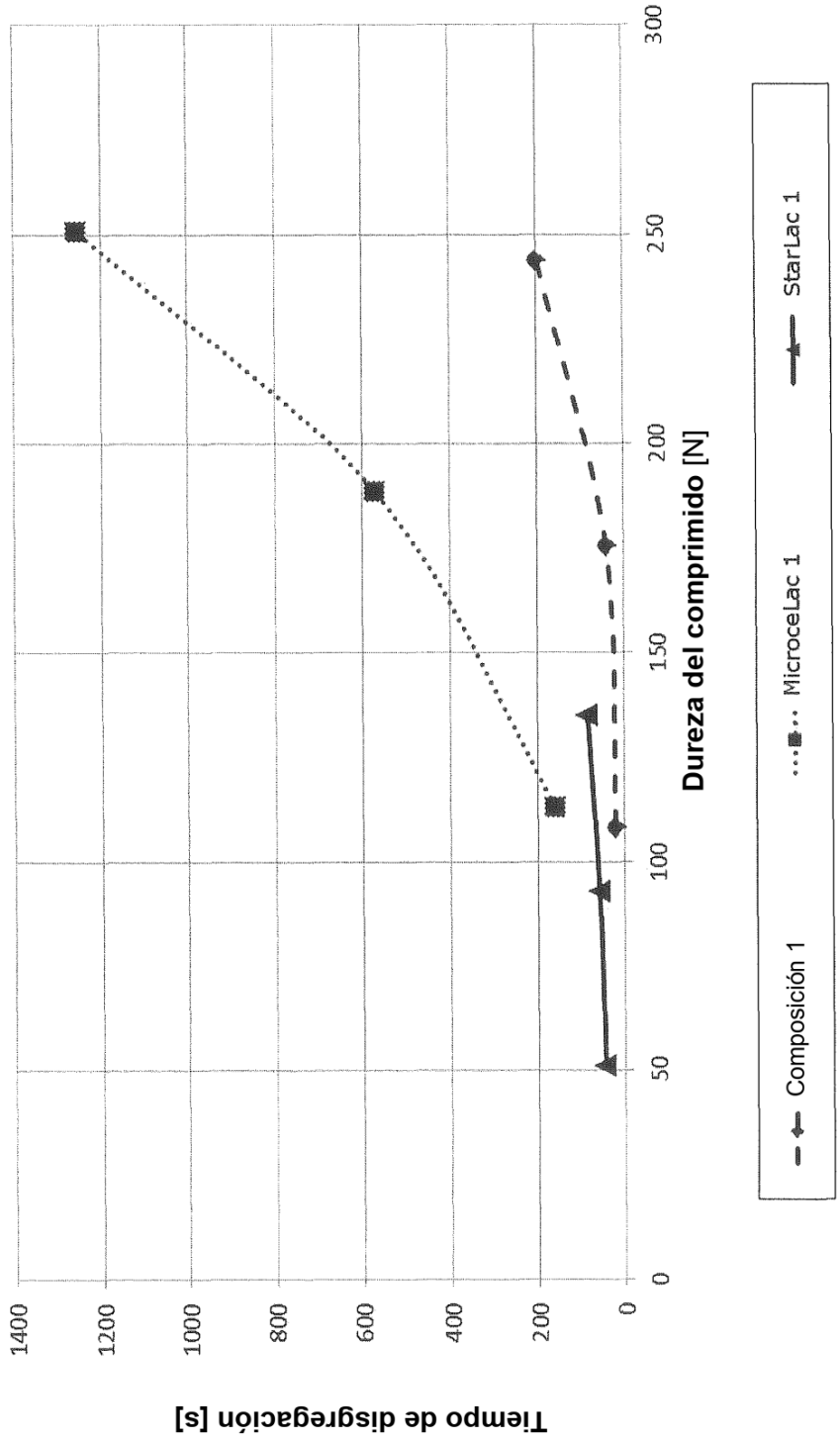

Tiempo de disgregación [s]
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
0
50
100
150
200
250
300
Dureza del comprimido [N]
Composición 1
MicroceLac 1
StarLac 1

Figura 3

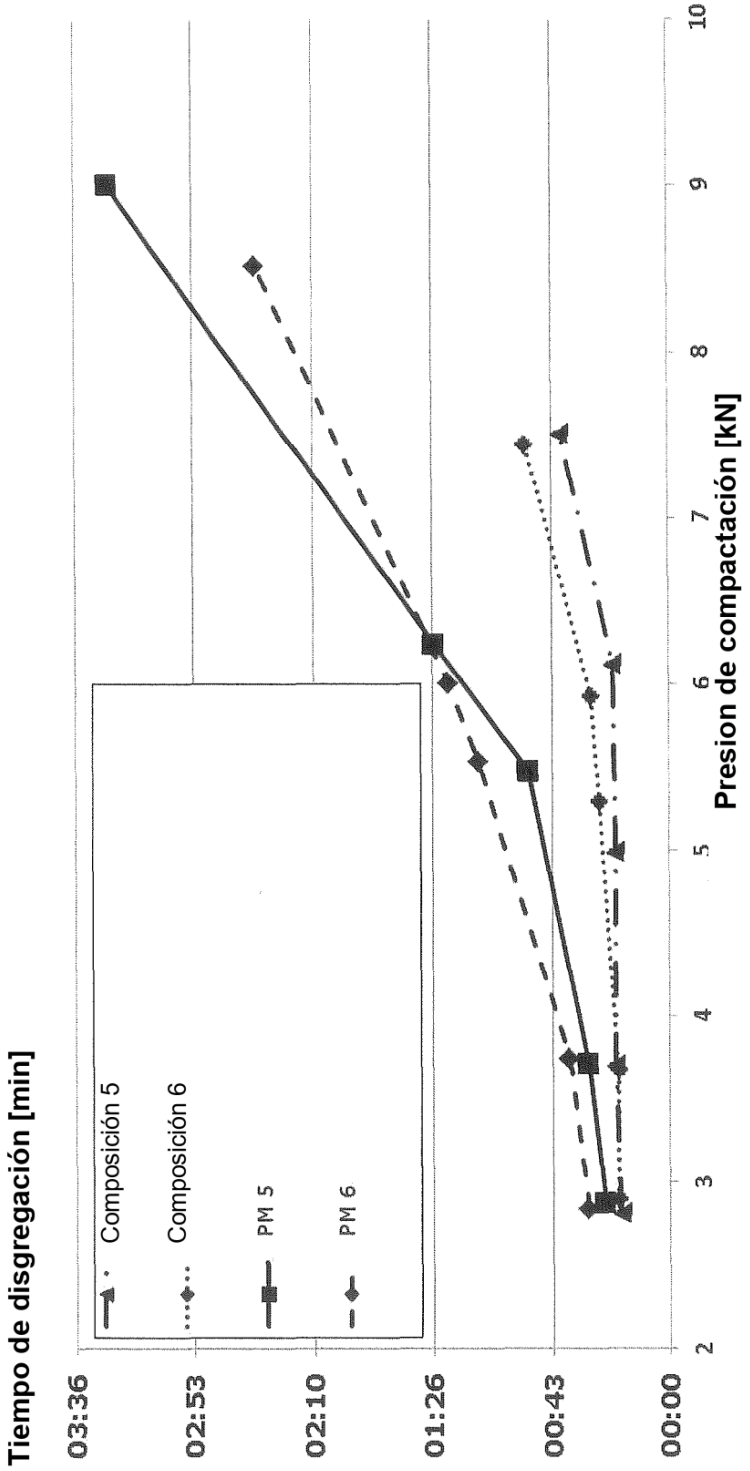

Tiempo de disgregación [min]
03:36
02:53
02:10
01:26
00:43
00:00
Composición 5
Composición 6
PM 5
PM 6
2
3
4
5
6
7
8
9
10
Presion de compactación [kN]

Figura 4

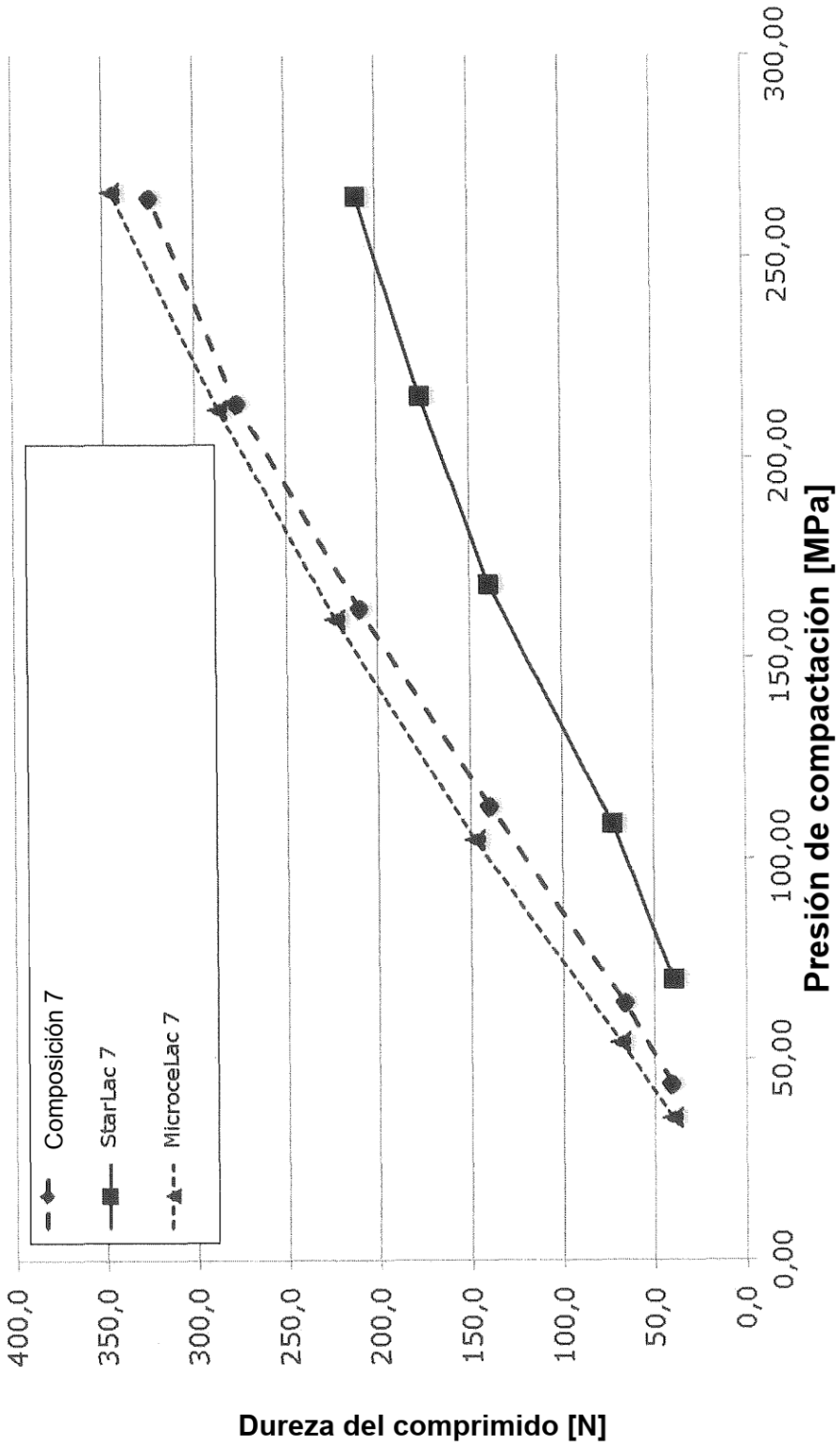

Composición 7
StarLac 7
MicroceLac 7
0,00
50,00
100,00
150,00
200,00
250,00
300,00
Presión de compactación [MPa]
0,0
50,0
100,0
150,0
200,0
250,0
300,0
350,0
400,0
Dureza del comprimido [N]

Figura 5

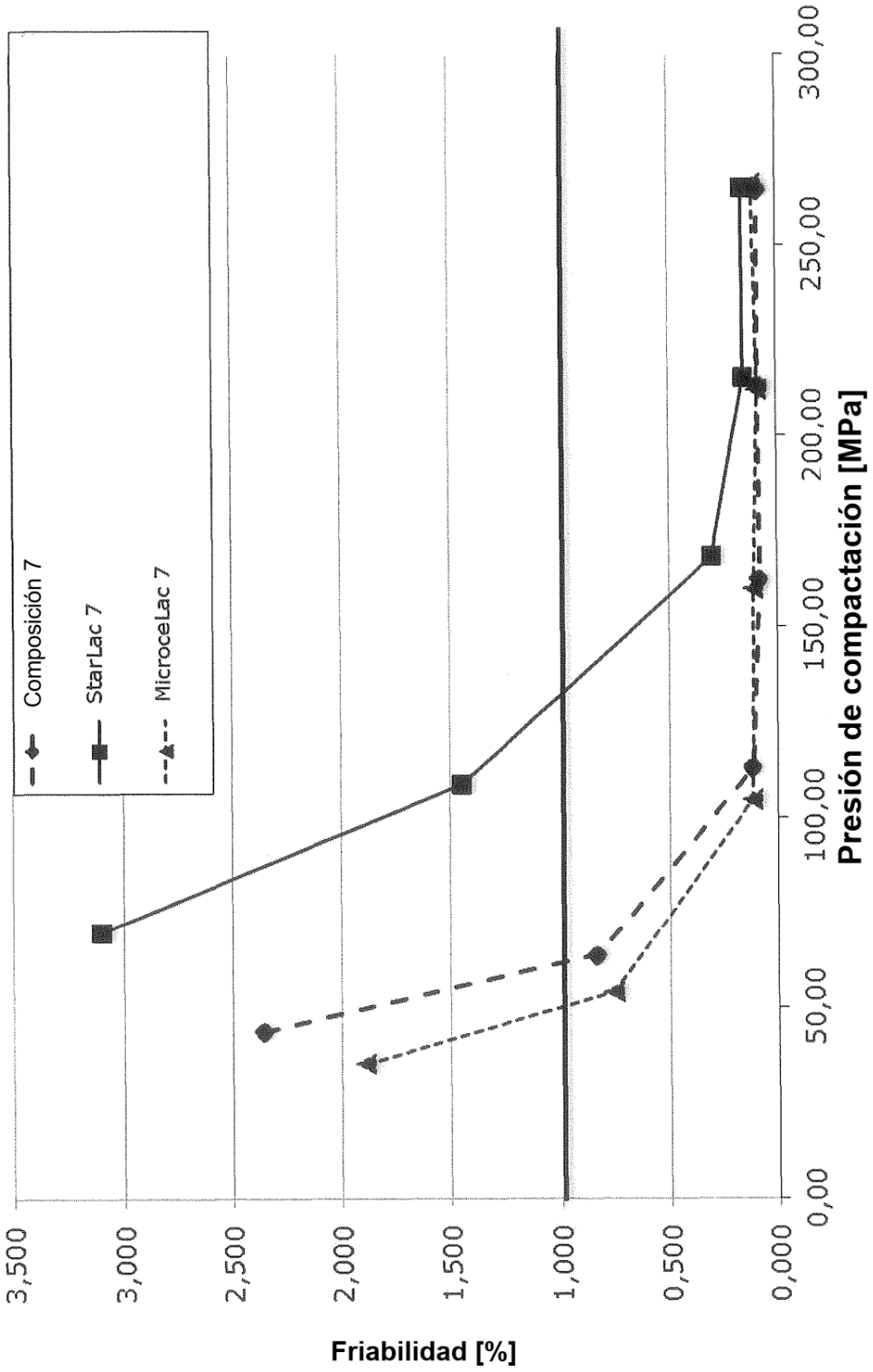

Composición 7
StarLac 7
MicroceLac 7
Presión de compactación [MPa]
0,00
50,00
100,00
150,00
200,00
250,00
300,00
0,000
0,500
1,000
1,500
2,000
2,500
3,000
3,500
Friabilidad [%]

Figura 6

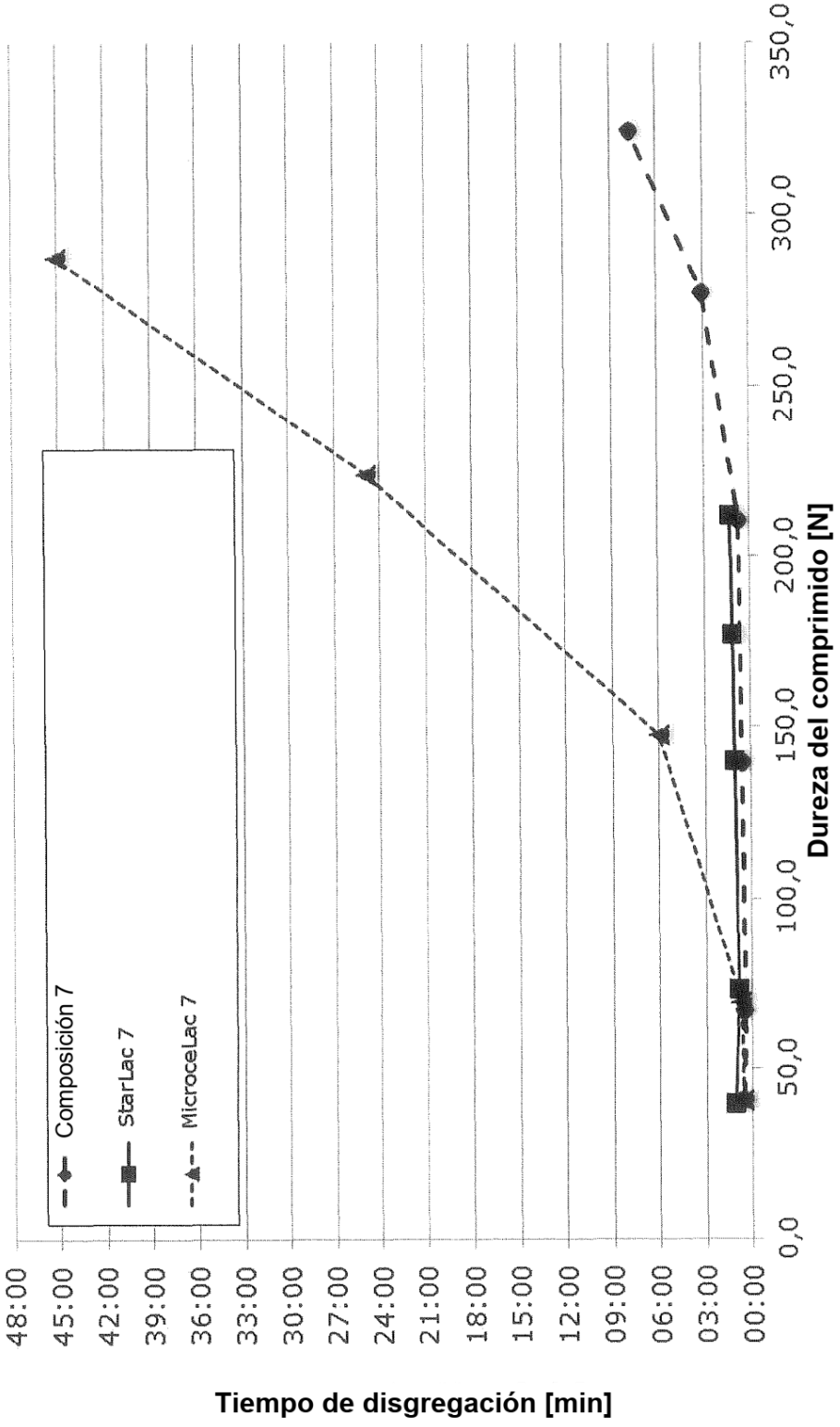

Composición 7
StarLac 7
MicroceLac 7
48:00
45:00
42:00
39:00
36:00
33:00
30:00
27:00
24:00
21:00
18:00
15:00
12:00
09:00
06:00
03:00
00:00
0,0
50,0
100,0
150,0
200,0
250,0
300,0
350,0
Dureza del comprimido [N]
Tiempo de disgregación [min]

Figura 7

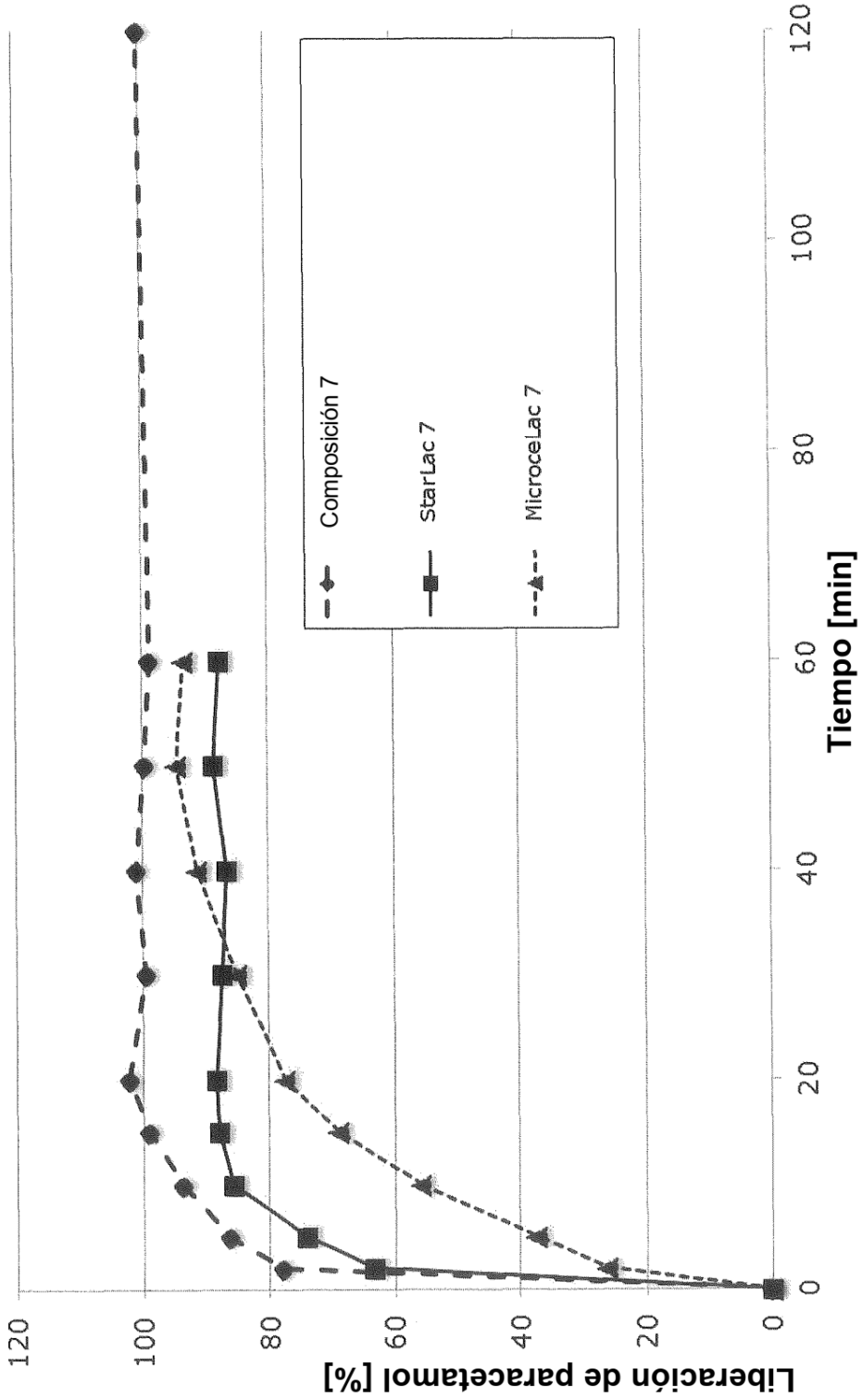

Liberación de paracetamol [%]
0
20
40
60
80
100
120
Tiempo [min]
0
20
40
60
80
100
120
Composición 7
StarLac 7
MicroceLac 7

Figura 8

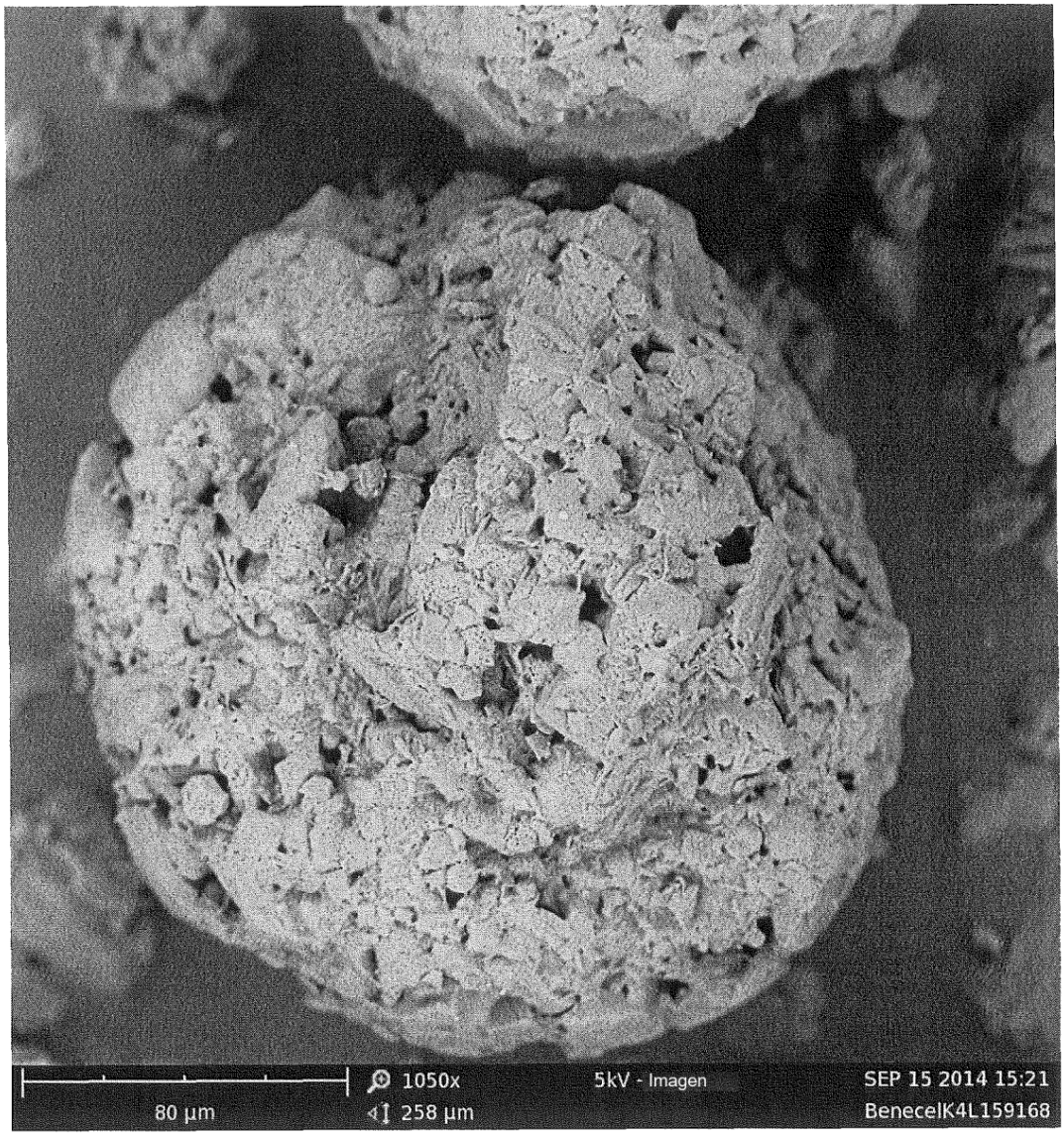

80 µm
1050x
258 µm
5kV - Imagen
SEP 15 2014 15:21
BenecelK4L159168

Figura 9A

Figura 9B

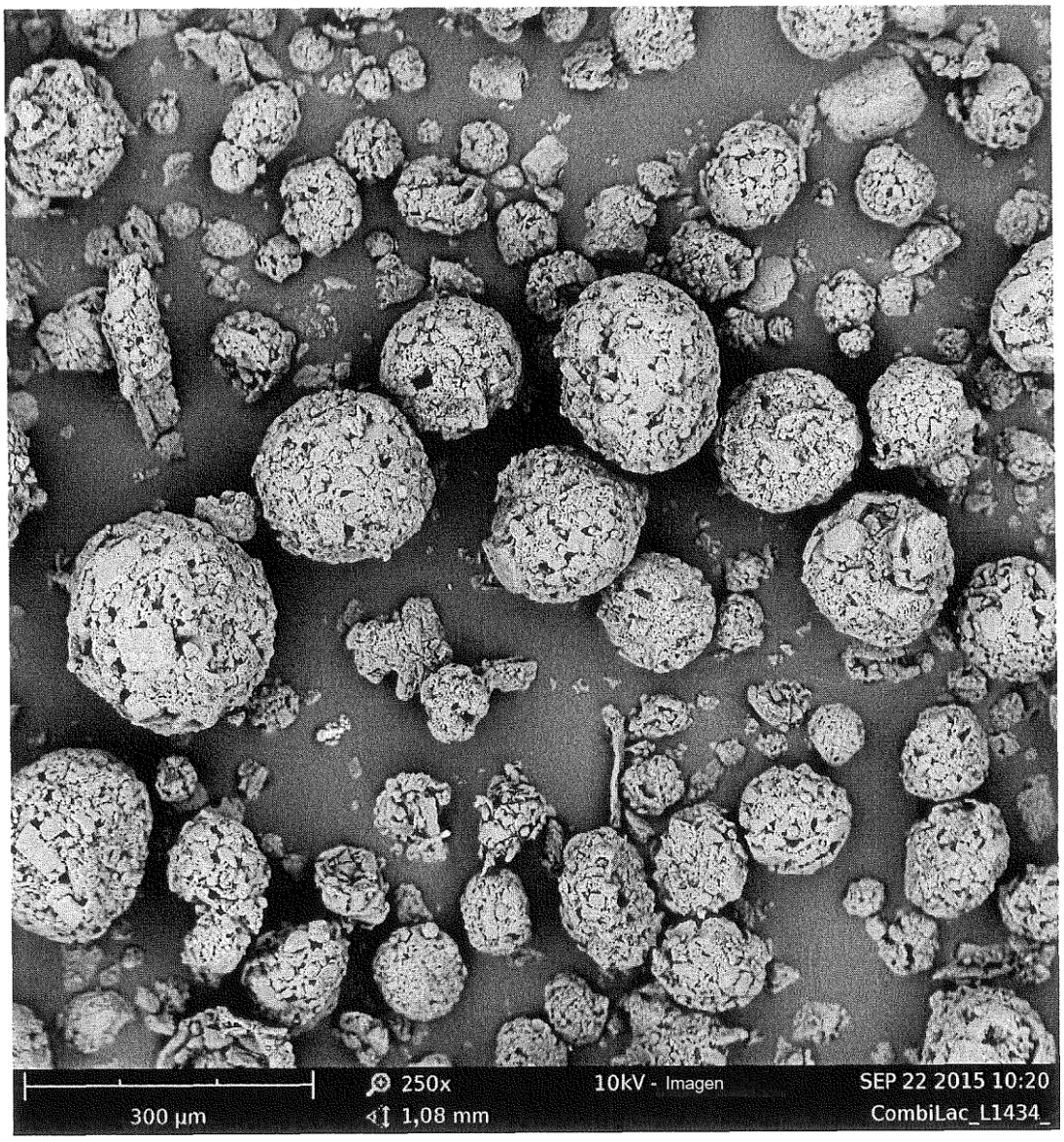

300 µm
250x
1,08 mm
10kV - Imagen
SEP 22 2015 10:20
CombiLac_L1434_

Figura 9C

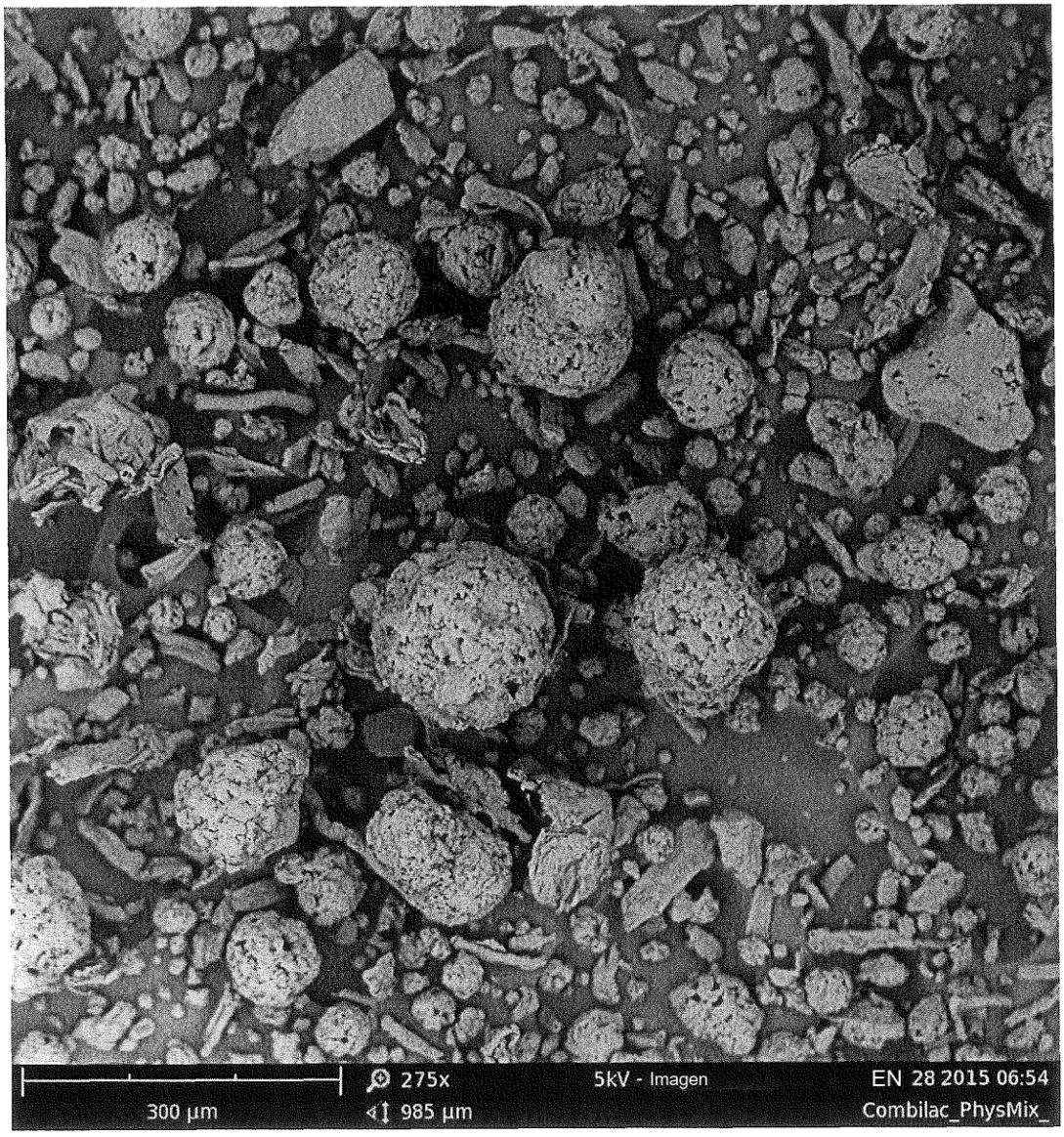

300 µm
275x
985 µm
5kV - Imagen
EN 28 2015 06:54
Combilac_PhysMix_

Figura 10

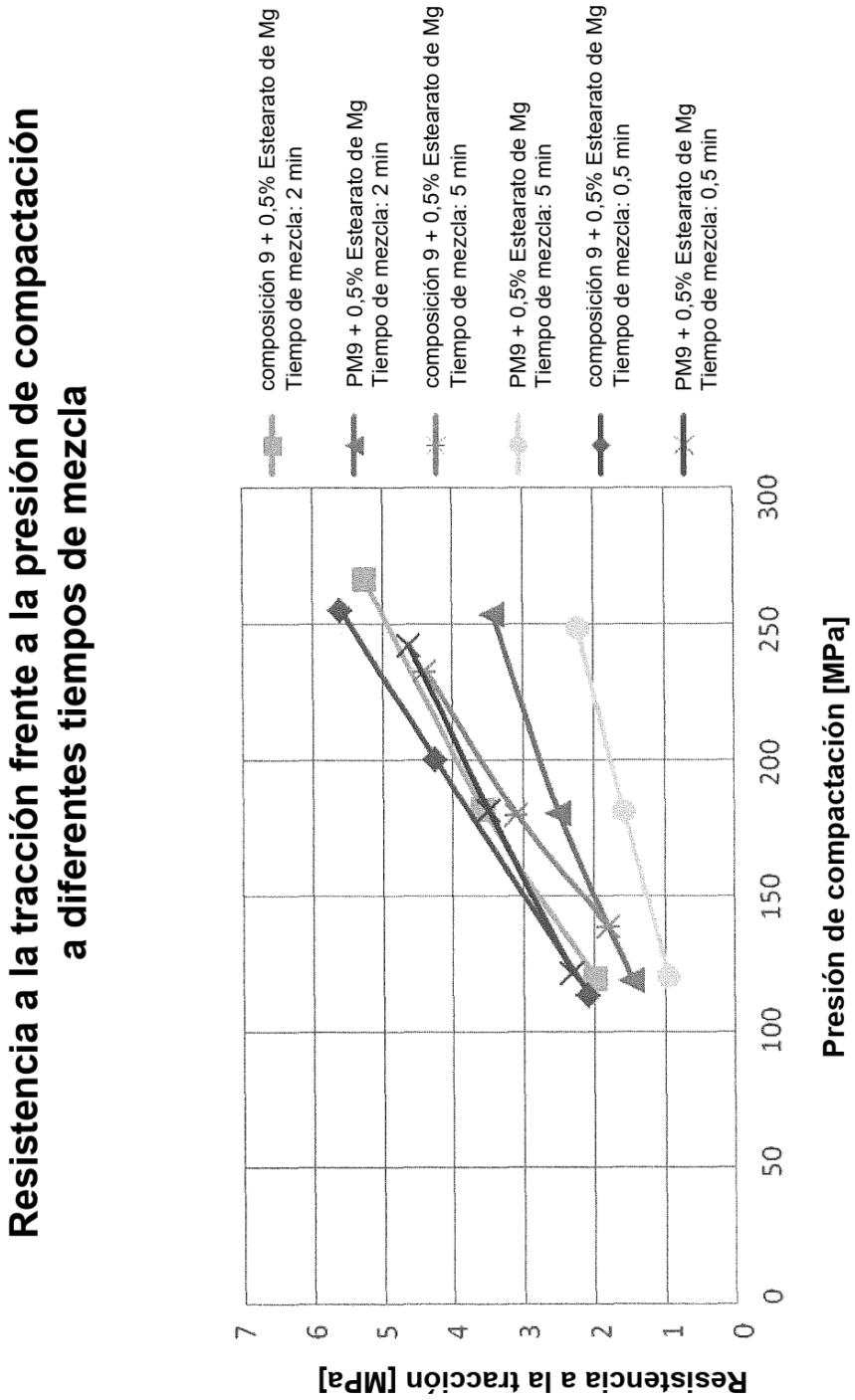
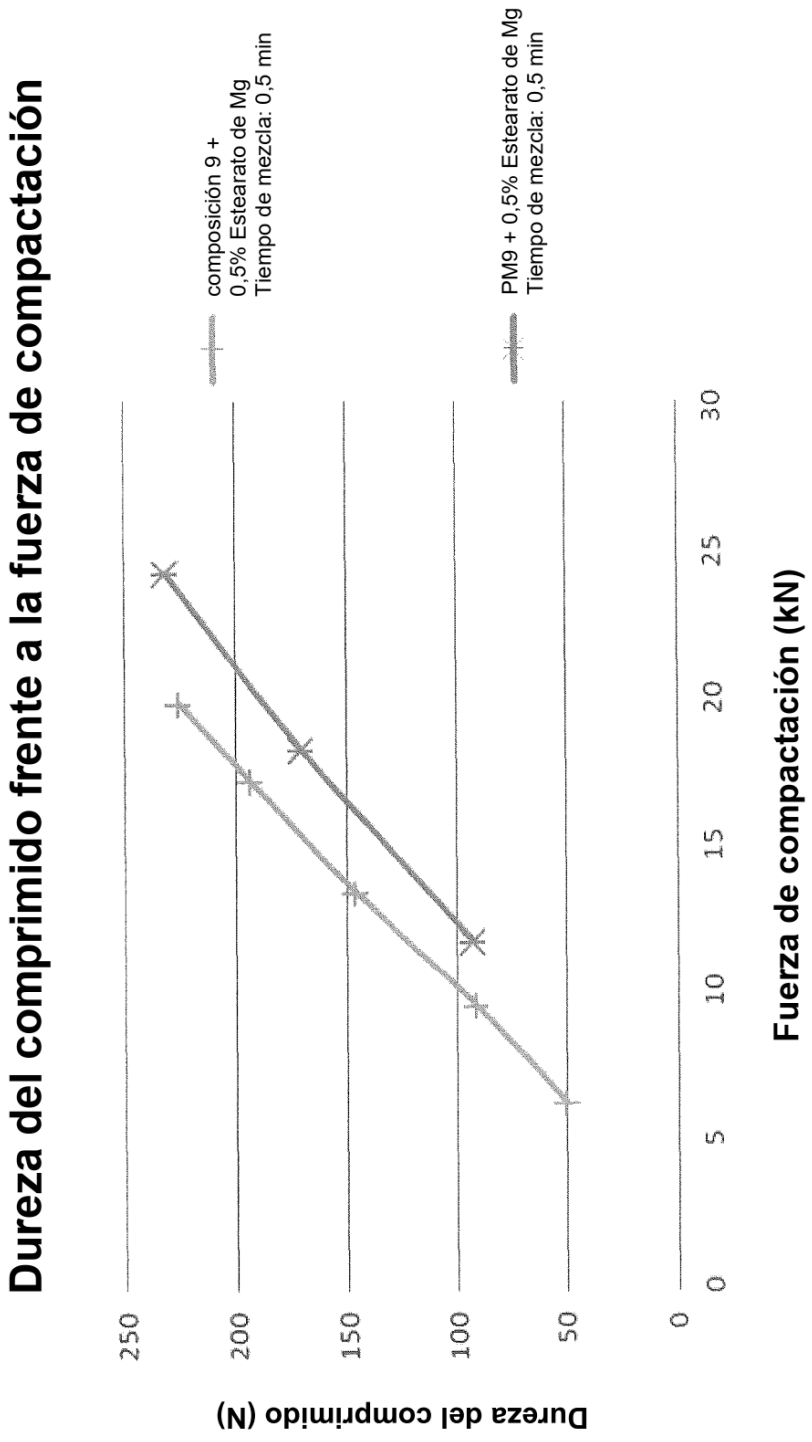

Resistencia a la tracción frente a la presión de compactación a diferentes tiempos de mezcla
composición 9 + 0,5% Estearato de Mg Tiempo de mezcla: 2 min
PM9 + 0,5% Estearato de Mg Tiempo de mezcla: 2 min
composición 9 + 0,5% Estearato de Mg Tiempo de mezcla: 5 min
PM9 + 0,5% Estearato de Mg Tiempo de mezcla: 5 min
composición 9 + 0,5% Estearato de Mg Tiempo de mezcla: 0,5 min
PM9 + 0,5% Estearato de Mg Tiempo de mezcla: 0,5 min
Resistencia a la tracción [MPa]
0
1
2
3
4
5
6
7
0
50
100
150
200
250
300
Presión de compactación [MPa]

Figura 11


Dureza del comprimido frente a la fuerza de compactación
composición 9 + 0,5% Estearato de Mg Tiempo de mezcla: 0,5 min
PM9 + 0,5% Estearato de Mg Tiempo de mezcla: 0,5 min
Dureza del comprimido (N)
250
200
150
100
50
0
0
5
10
15
20
25
30
Fuerza de compactación (kN)